Aus dem Klinikum Charlottenburg Berlin
Abteilung für Strahlentherapie und Nuklearmedizin
Direktor: Professor Dr. Karl zum Winkel

Messung und Vergleich der enteren Resorption von $Na^{51}CrO_4$, ^{198}Au Kolloid, ^{113m}In-Eisenhydroxyd, ^{99m}Tc Schwefelkolloid, ^{99m}Tc Human-albumin-microspheres und ^{99m}Tc-Pertechnetat an Ratten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Mechthild v. Heimburg
aus Braunschweig

1976

Aus dem Klinikum Charlottenburg Berlin
Abteilung für Strahlentherapie und Nuklearmedizin
Direktor: Professor Dr. Karl zum Winkel

Messung und Vergleich der enteren Resorption von $Na^{51}CrO_4$, ^{198}Au Kolloid, ^{113m}In-Eisenhydroxyd, ^{99m}Tc Schwefelkolloid, ^{99m}Tc Human-albumin-microspheres und ^{99m}Tc-Pertechnetat an Ratten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Mechthild v. Heimburg
aus Braunschweig

Referent: Prof. Dr. K. zum Winkel
Korreferent: Prof. Dr. K. Oeff

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18. August 1976

Inhaltsverzeichnis

0.	**Einleitung**	5
1.	**Material und Methode**	7
1.1.	Versuchstier	7
1.2.	Testsubstanzen	7
1.2.1.	Herstellung der Substanzen	7
1.2.2.	Beschreibung der Substanzen	9
1.3.	Methodik	10
1.3.1.	Vorversuche zur Ermittlung der Tötungszeit	10
1.3.2.	Versuchsbeschreibung	12
1.3.3.	Messung der Radioaktivität	12
1.3.4.	Mittelwertbildung	13
2.	**Ergebnisse**	14
3.	**Diskussion**	22
3.1.	Methodenkritik	22
3.2.	Enterale Resorption	23
3.3.	Vergleich der Substanzen und Schlußfolgerung für die Klinik	26
4.	**Zusammenfassung**	29
	Literaturverzeichnis	30

0. Einleitung

Für die Entstehung von Magen-Zwölffingerdarmgeschwüren ist neben der Hypersekretion und Hyperchlorhydrie (Dragstedt) (9) auch eine Störung der motorischen Funktion des Magens als möglicher ätiologischer Faktor anzusehen (Kelly) (17).

Obwohl die Bariumbreiuntersuchung des Magen-Darm-Traktes besonders durch Anwendung der Doppelkontrastmethode eine weitgehende Abklärung morphologischer Veränderungen gestattet, ist die Objektivierung funktioneller Störungen damit nicht durchführbar. Auch die Verwendung einer mit $BaSO_4$ vermischten Probemahlzeit erbrachte keine besseren Ergebnisse, da das $BaSO_4$ sedimentiert, die Magenmucosa irritiert (5) und dadurch unkontrollierbare Veränderungen der Magenentleerung verursacht (5, 11).

Messungen der myoelektrischen Aktivität sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt für klinische Untersuchungen nicht anwendbar, da sie keine Aussage über die tatsächliche motorische Leistung des Magens, das pro Zeiteinheit geförderte Volumen, machen. Ebensowenig können die Messungen der intragastralen Drücke mit der Ballonsonde oder der offenen mikroperforierten Sonde mit Druckwandler eine Aussage über Entleerungsmuster des Magens machen.

De Salamanca (21), Hunt und Spurell (16) haben 1951 die Entleerung einer flüssigen Testmahlzeit (serial test meal) aus dem Magen gemessen und haben wesentliche Beiträge zur Kenntnis der Magenentleerung geliefert. Diese Methoden verlangen jedoch die mehrfache nasogastrische Intubation und sind daher für den klinischen Gebrauch nicht geeignet.

1966 haben Griffith, Owen, Kirkman und Shields (13) eine Methode angegeben, bei der mit Hilfe einer Cr-51-markierten halbfesten Testmahlzeit die Magenentleerung gemessen werden kann.

In der folgenden Zeit wurde diese Methode mehrfach variiert, wobei vor allem die Anwendung der Gamma-Kamera mit datenverarbeitendem System und der Einsatz anderer radioaktiver Tracer (2, 3, 4, 6, 7, 11, 18) bedeutsam war. Die Auswahl des Radionuklid wird neben seinen physikalischen Eigenschaften hauptsächlich durch den Grad der enteralen Resorption eingeschränkt. Vergleichbare Untersuchungen über die enterale Resorption dieser Tracer, die unter einheitlichen Versuchsbedingungen durchgeführt wurden, liegen jedoch nicht vor.

Meine Aufgabe bestand deshalb darin, die enterale Resorption von $Na^{51}CrO_4$, ^{198}Au Kolloid, ^{113m}In-Eisenhydroxyd, ^{99m}Tc Schwefelkolloid, ^{99m}Tc Human-albuminmicrospheres (HAM) und ^{99m}Tc-Pertechnetat an Ratten unter standardisierten Versuchsbedingungen zu prüfen.

1. Material und Methode

1.1. VERSUCHSTIERE

Als Versuchstiere dienten weiße männliche Wistar-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 200 g. Die Tiere wurden im Isotopenlabor des Klinikums Charlottenburg unter konstanten Umweltbedingungen gehalten. Die Auswahl der Tiere nach Geschlecht und Gewicht geschah, um eine Standardisierung zu erreichen.

1.2. TESTSUBSTANZEN

1.2.1. Herstellung der Substanzen

$Na^{51}CrO_4$

Verwendet wurde Natriumchromat der Firma Buchler mit einer spez. Aktivität von 10 mCi/mg Chrom. Verabfolgt wurden pro Tier 6 μCi $Na^{51}CrO_4$, das mit H_2O auf 2 ml aufgefüllt war.

^{198}Au Kolloid

^{198}Au Kolloid wurde von den Farbwerken Höchst (Bestell-Nr. Au 806) bezogen und mit physiologischer Kochsalzlösung auf die gewünschte Verdünnung von 6 μCi/2 ml gebracht.

^{113m}In-Eisenhydroxyd

Die aus dem Generator gewonnene trägerfreie $^{113m}In\text{-}Cl_3$ Lösung wurde unter Zugabe von 0,2 ml Fe^{3+}/ml 0,1 n HCl mit verdünnter NaOH auf pH 7,3 gebracht. Auf diese Weise entstand eine Teilchengröße von 40 μ (10). Pro Tier wurden 2 ml der Lösung mit einer Aktivität von 70 μCi verabreicht. Die hohe Aktivität war erforderlich wegen der kurzen physikalischen Halbwertzeit von ^{113m}In (Tab. 1 1,7 h).

^{99m}Tc Human-albumin-microspheres (HAM)

Für die Herstellung von 2 mCi ^{99m}Tc Human-albumin-microspheres wurden 2,2 mCi ^{99m}Tc zu den in physiolog. NaCl-Lösung befindlichen HAM gegeben (Gesamtvolumen 2 ml). Das Eluat wurde einmal durchgeschüttelt, anschließend in eine Penicillinflasche injiziert und die Flasche alle 2 Minuten um 180° gedreht. Markierungsausbeute nach 15 Minuten = 97 %. Anschließend wurde mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 µCi/2 ml verdünnt.

^{99m}Tc Schwefelkolloid

^{99m}Tc Schwefelkolloid wurde mit dem Markierungsbesteck der Farbwerke Hoechst (TC 912) nach Arbeitsanleitung zubereitet. Das aus dem Generator entnommene ^{99m}Tc-Pertechnetat entsprach einer Gesamtaktivität von 5 µCi/ml Kolloidlösung mit Gehalt an freiem Partechnetat 5 %.

^{99m}Tc Pertechnetat

Der ^{99m}Tc Generator wurde mit 15 ml isotoner NaCl-Lösung nach Vorschrift eluiert. Anschließend wurde das Eluat mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt auf 5 µCi ^{99m}Tc/ml.

1.2.2. Beschreibung der geprüften Substanzen

	MeV β	MeV γ	Strahlen-ausbeute in %	T 1/2	Partikel-größe	Volumen ml/Tier	pH	μCi/ Tier
$Na^{51}CrO_4$	k	0,32	9	27,8 Tg.	–	2	7,4	6,3 μCi
^{198}Au Kolloid	0,96	0,412	95	2,69 Tg.	5 nm	2	7,4	6 μCi
^{113m}In-Eisenhydroxyd	–	0,39	64	1,7 Std.	40 μm	2	7,3	70 μCi
^{99m}Tc HAM	–	0,14	90	6,04 Std.	40 μm	2	5,0	10 μCi
^{99m}Tc Schwefelkolloid	–	0,14	90	6,04 Std.	1 μ	2	5,0	10 μCi
^{99m}Tc Pertechnetat	–	0,14	90	6,04 Std.	–	2	6,0	10 μCi

Tabelle 1

1.3. METHODIK

Jede Testsubstanz wurde aus statistischen Gründen an einem Kollektiv von 12 Tieren untersucht. Um vergleichbare Ausgangsbedingungen zu schaffen, wurde den Tieren 24 Stunden vor Versuchsbeginn die Nahrung entzogen bei unbegrenzter Flüssigkeitszufuhr (Wasser).

Applikation der Testsubstanz: Die Testsubstanz wurde den Tieren oral mit einer Schlundsonde etwa 5 cm tief injiziert. Zu diesem Zweck wurden die Tiere vorher leicht mit Äther betäubt. Die Menge der injizierten Testsubstanz betrug 2 ml/Tier (20).

Bis zu ihrer Tötung nach 3 Stunden wurden die Tiere im Käfig ohne weitere Nahrungs- und ohne Flüssigkeitszufuhr gehalten.

Der Zeitpunkt der Tötung, 3 Stunden nach Applikation der Testsubstanz, wurde in einem Vorversuch ermittelt.

1.3.1. Vorversuch zur Bestimmung der Tötungszeit

3 Tieren wurde wie oben beschrieben je 2 ml der Testsubstanz ($Na^{51}CrO_4$) oral verabreicht. Anschließend wurden die Tiere in stündlichem Abstand getötet und die Aktivität in Magen, erster Dünndarmhälfte, zweiter Dünndarmhälfte, Caecum und Dickdarm bestimmt.

Daraus ergab sich eine Kurve (siehe Abb. 1), der zu entnehmen ist, daß sich nach 3 Stunden die höchste Aktivität im Dickdarm befindet. Da physiologisch die höchste Resorptionsquote im oberen Dünndarmabschnitt liegt (12), ist mit dieser Messung die Gewißheit gegeben, daß für die Testsubstanzen in allen Darmabschnitten die Möglichkeit zur Resorption bestand.

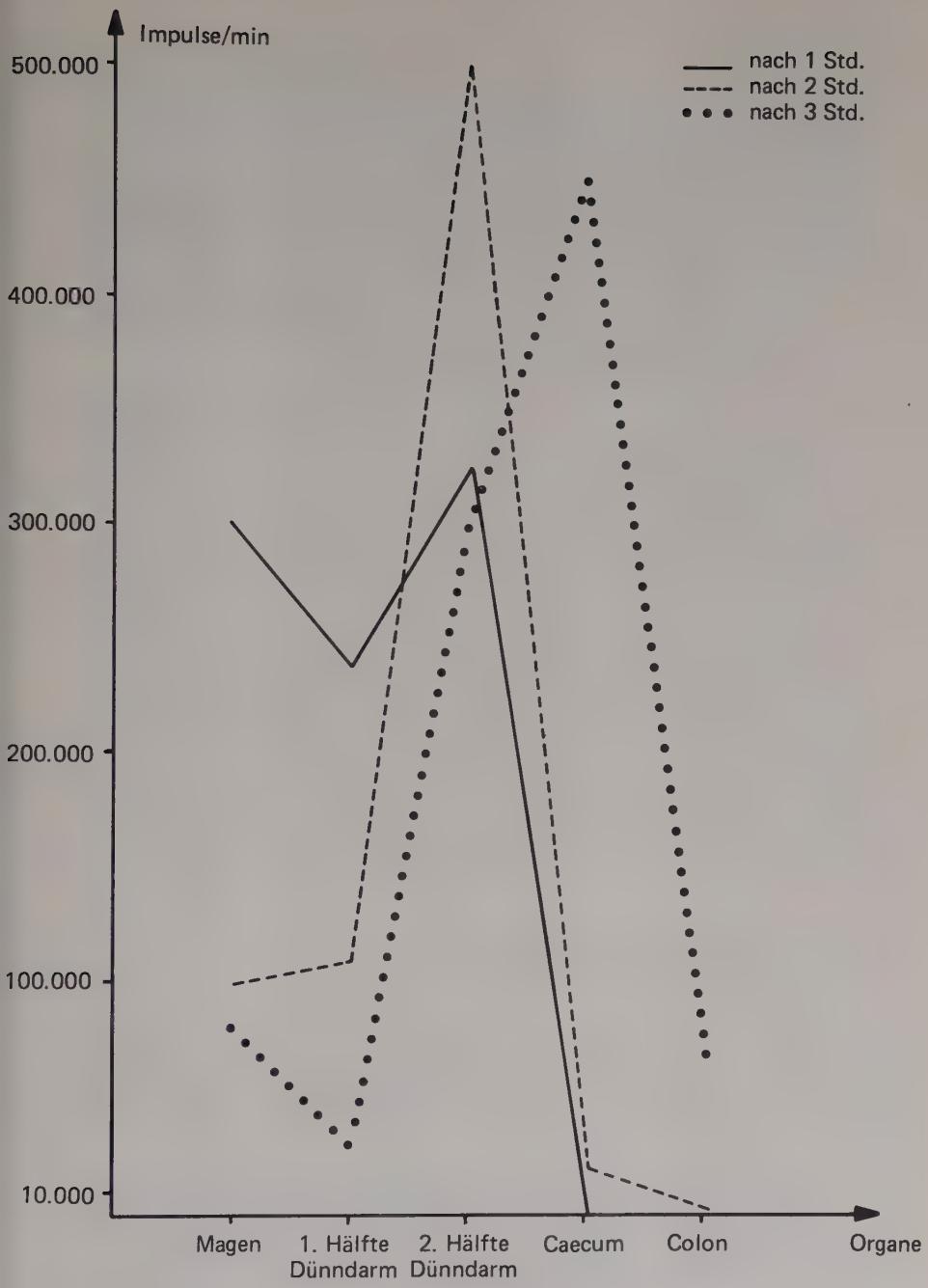


Abbildung 1: Vorversuche zur Bestimmung der Tötungszeit

1.3.2. Versuchsbeschreibung

Die Tiere wurden mit Äther getötet und sofort präpariert, wobei folgende Organe entnommen wurden:

1. Magenwand (MW)
2. Mageninhalt (der Inhalt wurde mit H_2O ausgewaschen und anschließend die Magenwand mit Zellstoff abgetupft) (MI)
3. Dünndarm einschließlich Inhalt (DÜ + I)
4. Dickdarm einschließlich Inhalt (DI + I)
5. Leber (LE)
6. Lungen (LU)
7. Milz (MIL)
8. Nieren (NI)
9. Schilddrüse (SD)
10. Blut aus dem Herzen (1–2 ml) (BL)

Da die zur Messung der Radioaktivität der einzelnen Organe im Bohrloch (Handbohrloch mit Impulsdiscriminator und Verstärker der Firma Frieseke und Hoepfner) verwendeten Reagenzgläser aus meßtechnischen Gründen nicht mehr als 1/3 gefüllt sein durften, ergab sich für die Organe 2, 3, 4 die Notwendigkeit, statt der ganzen Organe nur Teilentnahmen zu messen und die erhaltenen Meßwerte auf das Gewicht des ganzen Organs umzurechnen.

1.3.3. Messung der Radioaktivität

Von jedem Versuchstier wurde die Radioaktivität von 10 Organen gemessen (Magen, Mageninhalt, Dünndarm einschließlich Inhalt, Dickdarm einschließlich Inhalt, Leber, Lungen, Milz, Nieren, Schilddrüse, Blut).

Die Messung erfolgte in Impulszahl/min, wobei jedes Organ dreimal eine Minute gemessen wurde, um durch die Mittelwertbildung den Meßfehler möglichst gering zu halten.

Vor Beginn der Organmessungen jedes einzelnen Tieres wurde die Impulszahl/min der pro Tier verabreichten Menge der Testsubstanz (2 ml in einer Verdünnung von 1:10) bestimmt und dieser Standardwert gleich 100 % gesetzt. Die ermittelten Imp./min der einzelnen Organe wurden dann in Prozent der gegebenen Gesamtaktivität umgerechnet. Durch die auf diese Weise durchgeführte kontinuierliche Standardbestimmung wurde der durch die Halbwertzeit bedingte Aktivitätsverlust während der Meßreihe auf ein Minimum herabgesetzt.

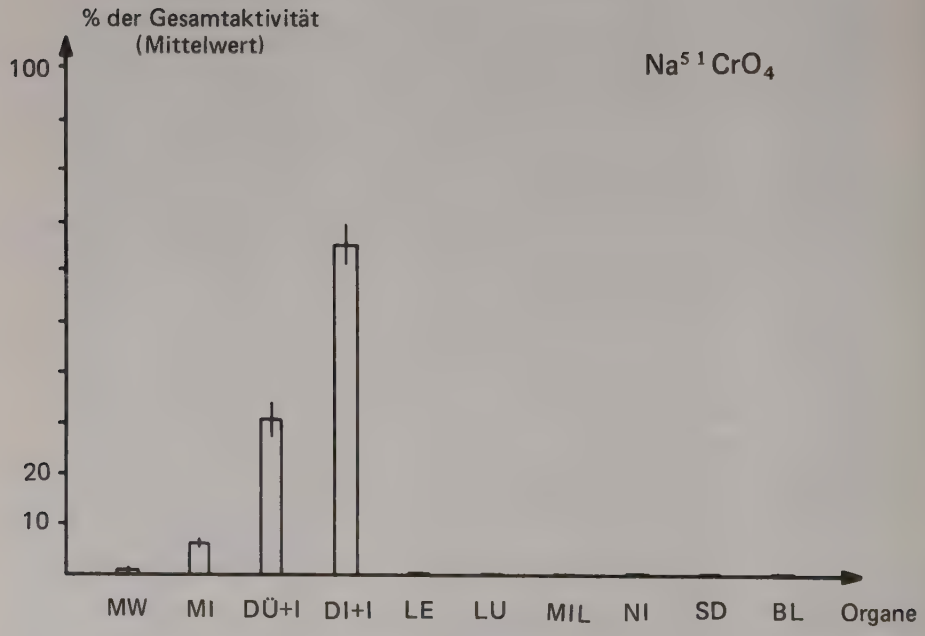
1.3.4. Mittelwertbildung

Von jedem Tierkollektiv (12 Tiere) wurde der Mittelwert ($\bar{x}$) aus den gemessenen Impulsen/min für jedes Organ gebildet und anschließend der mittlere Fehler des Mittelwertes errechnet (S.E.M.).

2. Ergebnisse

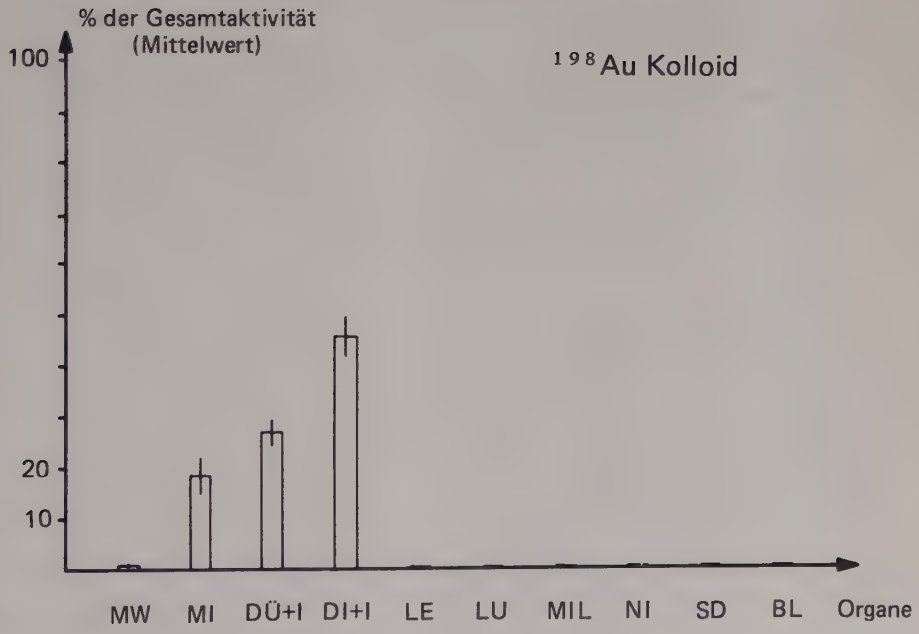
3 Stunden nach oraler Gabe von $Na^{51}CrO_4$ fand sich 1,027 % ± 0,28 % ($\bar{x}$ ± S.E.M) der gegebenen Aktivität in der Magenwand, 6,85 % ± 1,012 % im Mageninhalt, 31,055 % ± 6,930 % im Dünndarm, 65,02 % ± 8,238 % im Dickdarm, 0,024 % ± 0,01 % in der Leber, 0,001 % ± 0,0009 % in der Lunge, < 0,001 % in der Milz, 0,008 % ± 0,001 % in den Nieren, 0,005 % ± 0,002 % in der Schilddrüse und 0,059 % ± 0,019 % im Blut. Dargestellt sind diese Ergebnisse in Abb. 2.

Abbildung 2



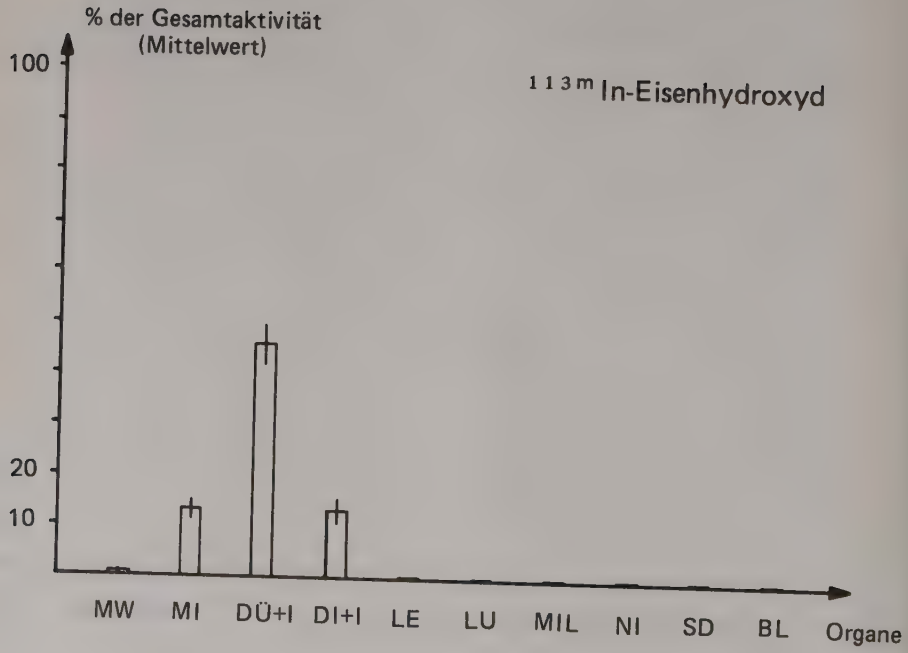
Nach oraler Gabe von ^{198}**Au Kolloid** fanden sich nach 3 Stunden 1,350 % ± 0,366 % der gegebenen Aktivität in der Magenwand, 18,893 % ± 7,327 % im Mageninhalt, 27,108 % ± 5,404 % im Dünndarm, 46,139 % ± 8,396 % im Dickdarm, < als 0,001 % in Leber, Lunge, Milz, Nieren, Blut und 0,004 % ± 0,001 % in der Schilddrüse (siehe Abb. 3).

Abbildung 3



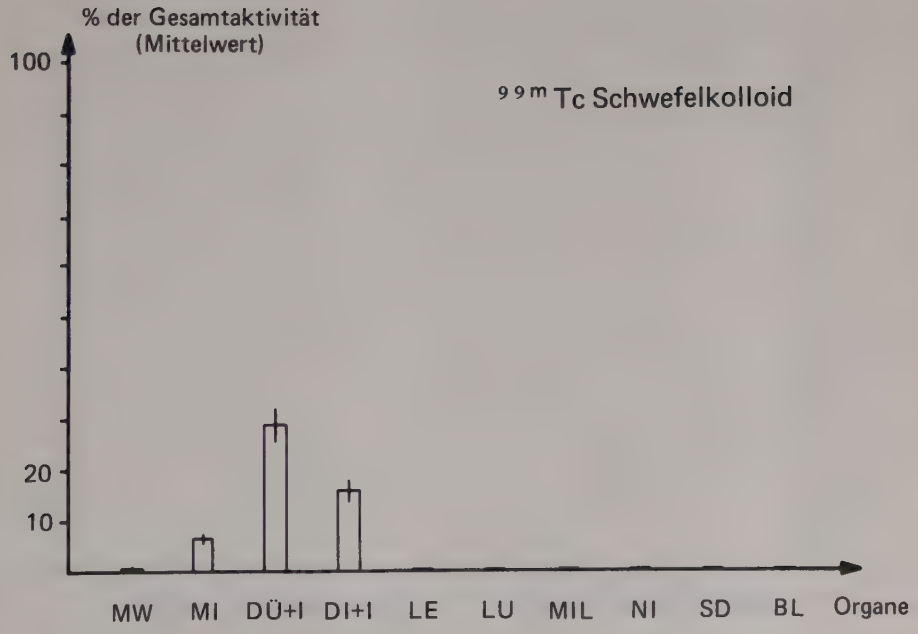
Nach oraler Gabe von ^{113m}**In-Eisenhydroxyd** fanden sich nach 3 Stunden 0,759 % ± 0,211 % der gegebenen Aktivität in der Magenwand, 13,761 % ± 4,005 % im Mageninhalt, 46,123 % ± 8,002 % im Dünndarm, 13,407 % ± 4,722 % im Dickdarm, 0,003 % in der Leber, 0,001 % in den Nieren und < 0,001 % in Lungen, Milz, Schilddrüse und Blut (siehe Abb. 4).

Abbildung 4



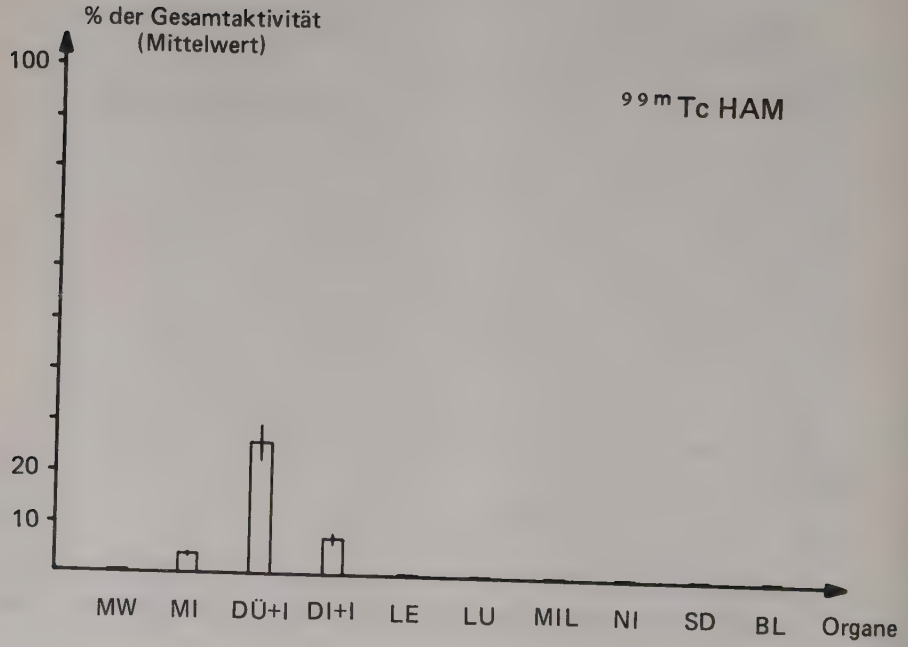
Nach oraler Gabe von ^{99m}Tc **Schwefelkolloid** fanden sich nach 3 Stunden 0,889 % ± 0,311 % der gegebenen Aktivität in der Magenwand, 6,700 % ± 2,508 % im Mageninhalt, 28,498 % ± 7,589 % im Dünndarm, 16,079 % ± 4,879 % im Dickdarm, 0,035 % ± 0,013 % in der Leber, 0,001 % in der Lunge, 0,032 % ± 0,020 % in den Nieren, 0,040 % ± 0,006 % im Blut und 0,001 % in Milz und Schilddrüse (siehe Abb. 5).

Abbildung 5



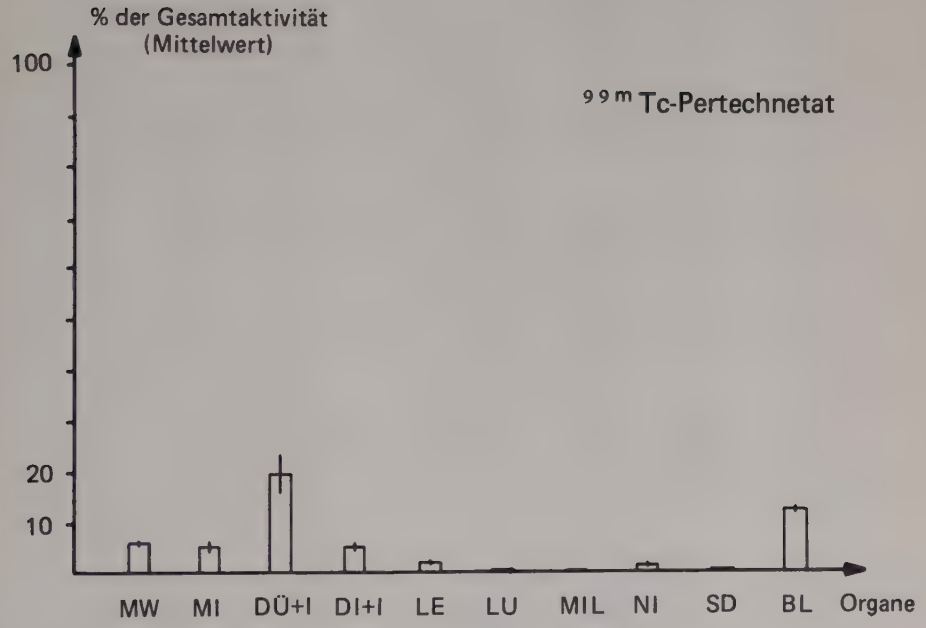
Nach oraler Gabe von ^{99m}Tc **HAM** fanden sich nach 3 Stunden 0,346 % ± 0,044 % der gegebenen Gesamtaktivität in der Magenwand, 3,658 % ± 1,145 % im Mageninhalt, 25,814 % ± 7,507 % im Dünndarm, 7,332 % ± 2,724 % im Dickdarm, 0,090 % ± 0.018 % in der Leber, 0,007 % ± 0,001 % in der Lunge, 0,002 % in der Milz, 0,057 % ± 0,007 % in den Nieren, 0,008 % ± 0,002 % in der Schilddrüse und 0,200 % ± 0,035 % im Blut (siehe Abb. 6).

Abbildung 6



Nach oraler Gabe von ^{99m}Tc **Pertechnetat** fanden sich nach 3 Stunden 6,001 % ± 0,444 % der gegebenen Aktivität in der Magenwand, 5,424 % ± 1,053 % im Mageninhalt, 19,006 % ± 4,515 % im Dünndarm, 5,335 % ± 0,672 % im Dickdarm, 2,765 % ± 0,174 % in der Leber, 0,265 % ± 0,011 % in der Lunge, 0,081 % ± 0,006 % in der Milz, 1,364 % ± 0,0761 % in den Nieren, 0,407 % ± 0,034 % in der Schilddrüse und 12,078 % ± 0,663 % im Blut (siehe Abb. 7).

Abbildung 7



Alle aufgeführten Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Die folgende Aufstellung gibt zusammenfassend an, wieviel Prozent der gegebenen aktiven Substanz enteral resorbiert wurden:

geprüfte Substanz	Anzahl der Tiere	enterale Resorption (Mittelwert)
$Na^{51}CrO_4$	12	0,097 %
^{198}Au Kolloid	12	0,004 %
^{113}In-Eisenhydroxyd	12	0,004 %
^{99m}Tc Schwefelkolloid	12	0,108 %
^{99m}HAM	12	0,364 %
^{99m}Tc Pertechnetat	12	16,960 %

Tabelle 2

Zusammenfassung der aufgeführten Ergebnisse

(% der gegebenen Aktivität)

		Magen-wand	Magen-inhalt	Dünn-darm + Inhalt	Dick-darm + Inhalt	Leber	Lungen	Milz	Nieren	Schild-drüse	Blut
$Na^{51}CrO_4$	$\bar{x}$	1,027	6,850	31,055	65,020	0,024	0,001	–	0,008	0,005	0,059
	± S.E.M.	0,280	1,012	6,930	8,238	0,010	–	–	0,001	0,002	0,019
^{198}Au Kolloid	$\bar{x}$	1,350	18,893	27,108	46,139	–	–	–	–	0,004	–
	± S.E.M.	0,366	7,327	5,404	8,396	–	–	–	–	0,001	–
^{113m}In-Eisenhydroxyd	$\bar{x}$	0,759	13,761	46,123	13,407	0,003	–	–	0,001	–	–
	± S.E.M.	0,211	4,005	8,002	4,722	–	–	–	–	–	–
^{99m}Tc Schwefelkolloid	$\bar{x}$	0,889	6,700	28,498	16,079	0,035	0,001	–	0,032	–	0,040
	± S.E.M.	0,311	2,508	7,589	4,879	0,013	–	–	0,020	–	0,006
^{99m}Tc HAM	$\bar{x}$	0,346	3,658	25,814	7,332	0,090	0,007	0,002	0,057	0,008	0,200
	± S.E.M.	0,044	1,145	7,507	2,724	0,018	0,001	–	0,007	0,002	0,035
^{99m}Tc Pertechnetat	$\bar{x}$	6,001	5,424	19,006	5,335	2,765	0,265	0,081	1,364	0,407	12,078
	± S.E.M.	0,444	1,053	4,515	0,672	0,174	0,011	0,006	0,076	0,034	0,663

Tabelle 3

Alle Werte ohne Angabe (–) sind < 0,001)

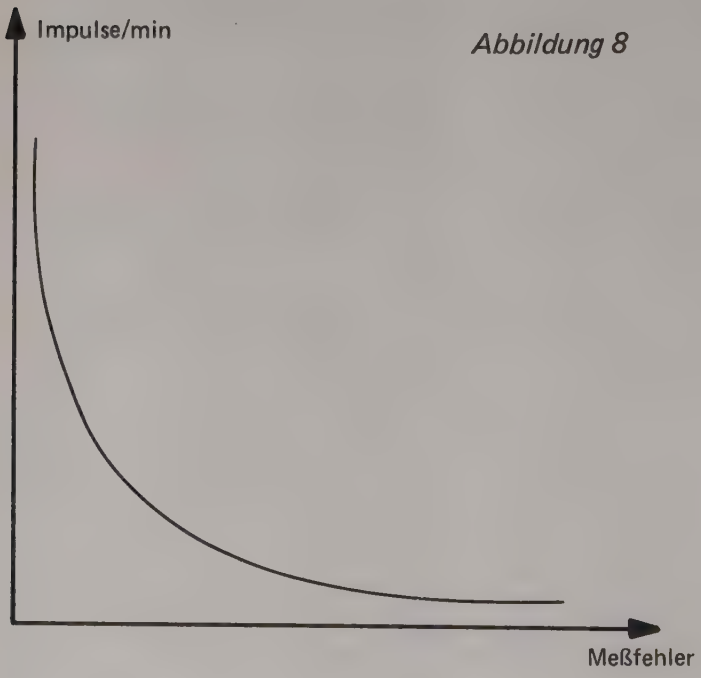
3. Diskussion

3.1. METHODENKRITIK

Die bei der Betrachtung der Kurven auffallenden Standardabweichungen (S.E.M. = mittlerer Fehler des Mittelwertes) lassen sich darauf zurückführen, daß innerhalb eines Versuchskolletivs von 12 Tieren die Aktivitätsverteilung im Magen-Darm-Trakt nicht gleichmäßig war. Als Ursache ist die unterschiedliche Darmfüllung (19) anzunehmen, die trotz einheitlicher Versuchsbedingungen – 24-stündiger Nahrungsentzug vor Versuchsbeginn – vorlag.

Dies gilt für die Standardabweichungen des Magen-Darm-Traktes, wo der statistische Meßfehler auf Grund der hohen Impulsraten gering ist (siehe Abb. 8).

Abbildung 8



Für die Aktivität in den Organen Leber, Lunge, Milz, Niere, Schilddrüse und im Blut hat die nicht ganz einheitliche Aktivitätsverteilung im Magen-Darm-Trakt keine Bedeutung, da in jedem Fall die Möglichkeit zur enteralen Resorption bestand. Die Ursache für die Abweichungen vom Mittelwert liegt – bei den sehr niedrigen Impulsraten in diesen Organen – am relativ hohen statistischen Meßfehler.

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß bei allen 6 Versuchskollektiven ein deutlicher Unterschied zwischen gegebener Aktivität und in den Organen gemessener Aktivität besteht. Bei den Tieren, denen $Na^{51}CrO_4$ verabreicht wurde, liegt die Summe der in den Organen gemessenen Aktivität bei 104 %, in den anderen Kollektiven unter 100 %. Auf Grund meßtechnischer Bedingungen wurden vom Mageninhalt, Dünndarm und Dickdarm Teilmengen gemessen und die erhaltenen Meßwerte auf das Gewicht des ganzen Organs umgerechnet. Da sich in diesen Organen der Hauptanteil der gegebenen Aktivität befand, diese Aktivität in den einzelnen Organen jedoch nicht gleichmäßig verteilt war, ergab sich bei der Umrechnung der Aktivität der Teilmengen auf das Gesamtorgan ein Fehler. Dieser ist für die Fragestellung der enteralen Resorption zu vernachlässigen, da diese, wie aus den Vorversuchen (Abb. 1) hervorgeht, in jedem Fall gewährleistet war.

3.2. ENTERALE RESORPTION

Mit Ausnahme des ^{99m}Tc-Pertechnetats wurde bei allen geprüften Substanzen weniger als 1 % der gegebenen Menge aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Trotz dieser geringen Resorptionsquote lassen sich deutlich quantitative Unterschiede erkennen. In der folgenden Tabelle (Tab. 4) sind die getesteten Substanzen nach ihrer Resorptionsquote geordnet:

1.	^{198}Au Kolloid	0,004 %
2.	^{113m}In-Eisenhydroxyd	0,004 %
3.	$Na^{51}CrO_4$	0,096 %
4.	^{99m}Tc Schwefelkolloid	0,108 %
5.	^{99m}Tc HAM	0,396 %
6.	^{99m}Tc-Pertetechnetat	16,960 %

Tabelle 4

^{198}Au Kolloid

Schon 1967 hat Andrysek (1) die Magen-Darm-Passagezeit nach Gabe von ^{198}Au Kolloid szintigraphisch gemessen. Er verwandte ^{198}Au Kolloid, weil es nach seinen Untersuchungen nicht absorbiert wird, inert ist und in der verabreichten Dosis (bis 1 mg) die Magen- und Darmwand während der Passagezeit nicht beschädigt.

Wenn ^{198}Au Kolloid auch im Hinblick auf seine äußerst geringe enterale Resorption von 0,004 % seiner γ-Strahlung von 0,412 MeV mit einer Strahlenausbeute von 95 % als sehr geeignet zur Messung der Magen-Darm-Passagezeit erscheinen mag, so ist jedoch die hohe β-Strahlung von 0,96 MeV und die Halbwertzeit von 2,69 Tagen nicht zu vernachlässigen. Dies bedeutet eine relativ hohe Strahlenbelastung für den Patienten.

^{113m}In-Eisenhydroxyd

^{113m}In-Eisenhydroxyd hat bei einer Resorptionsquote von nur 0,004 % und einer Halbwertzeit von 1,7 Stunden eine γ-Strahlung von 0,39 MeV mit einer Strahlenausbeute von 64 %. Die hohe Strahlenausbeute gewährleistet eine geringe Strahlenbelastung, da die Dosis sehr niedrig gehalten werden kann. Diese Vorteile des ^{113m}In, die 1971 von Heading, Tothill, Laidlaw und Shearman

(15) in einem Vergleich von ^{113m}In-DTPA mit $Na^{51}CrO_4$ herausgearbeitet wurden, können durch die Resorptionsquote von nur 0,004 % noch unterstützt werden.

$Na^{51}CrO_4$

$Na^{51}CrO_4$ hat eine Resorptionsquote von 0,097 %, eine Halbwertszeit von 27,8 Tagen und eine γ-Strahlung von 0,32 MeV mit einer Strahlenausbeute von 9 %. Auf Grund der geringen Resorption und der fast ausschließlichen γ-Strahlung wurde $Na^{51}CrO_4$ schon 1966 von Griffith (13) für die ersten szinitigraphischen Messungen der Magenentleerungszeit verwandt. Dennoch ist nach Gabe von $Na^{51}CrO_4$ die Strahlenbelastung für den Patienten relativ hoch. Durch die geringe Strahlenausbeute von nur 9 % ist nach den vergleichenden Messungen von Heading, Tothill, Laidlow und Shearman (15) die Dosis für die kritischen Organe (Magen für ^{113m}In, unterer Dickdarm für ^{51}Cr) bei Gabe von ^{51}Cr zehnmal höher als nach Gabe von ^{113m}In.

^{99m}Tc Schwefelkolloid

Anthony (2) hat die Methode von Griffith (18) zur Messung der Magenentleerungszeit modifiziert und mit ^{99m}Tc Schwefelkolloid markierte Testmahlzeiten gegeben. ^{99m}Tc Schwefelkolloid hat eine Resorptionsquote von 0,108 %, eine T 1/2 von 6,04 Stunden, eine γ-Strahlung von 0,14 MeV mit einer Strahlenausbeute von 90 %, so daß für den Patienten eine geringe Strahlenbelastung zu erwarten ist.

^{99m}Tc Human albumin microspheres (HAM)

Eine geringe Strahlenbelastung ist auch durch Gabe von ^{99m}Tc HAM zu erreichen, das zwar mit 0,364 % etwas stärker resorbiert wird als ^{99m}Tc Schwefelkolloid, aber nie gleiche T 1/2 von 6,04 Stunden, γ-Strahlung von 0,14 MeV und Strahlenausbeute von 90 % besitzt. Calderon (6) hat ^{99m}Tc HAM mit guten Ergebnissen schon klinisch ausprobiert.

^{99m}Tc-Pertechnetat

^{99m}Tc-Pertechnetat hat zwar die gleiche γ-Strahlung von 0,14 MeV bei einer Strahlenausbeute von 90 % wie ^{99m}Tc Schwefelkolloid und ^{99m}Tc HAM, aber die hohe Resorptionsquote von 16,96 % bedeutet eine große Strahlungsbelastung der Patienten. Außerdem ist bei Pertechnetat 6 % der gegebenen Aktivität in der Magenwand zu finden, wie aus Tabelle 3 zu ersehen ist. Nach Untersuchungen von Harper, Andros und Lathrop (14) wird ^{99m}Tc-Pertechnetat nach intravenöser Injektion in der Magenwand angereichert und mit dem Magensaft sezerniert (14, 8). Nach der vorliegenden Untersuchung muß angenommen werden, daß auch nach oraler Anwendung eine Anreicherung von Pertechnetat in der Magenwand erfolgt, wobei nicht unterschieden werden kann, ob es sich nur um eine Adsorption an der Mucosa des Magens handelt oder aber nach Resorption wiederum eine Sekretion über die Belegzellen der Magenschleimhaut vorliegt.

3.3. VERGLEICH DER SUBSTANZEN UND SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE KLINIK

Beim Vergleich der von mir auf ihre enterale Resorption getesteten Substanzen im Hinblick auf ihre Eignung als Tracersubstanzen bei der Messung der motorischen Magenfunktion mit Hilfe einer radiomarkierten Standardmahlzeit läßt sich folgendes sagen:

Die Eignung einer Substanz für diesen Zweck erfordert die Erfüllung folgender Kriterien:

1. möglichst geringe enterale Resorption
2. keine Adsorption an die Magenwand
3. reine γ-Strahlung
4. große Strahlenausbeute
5. Fehlen toxischer Wirkungen auf die Magen-Darm-Mucosa
6. möglichst einfache klinische Anwendbarkeit.

^{99m}Tc-Pertechnetat ist auf Grund der hohen Resorption von 16,96 % und der Anreicherung in der Magenwand auf keinen Fall für szintigraphische Messungen der Magenentleerungszeit geeignet.

^{198}Au Kolloid, das zwar mit 0,004 % nur minimal resorbiert wird und wie alle anderen Substanzen außer Pertechnetat nicht signifikant in der Magenwand angereichert wird, hat aber mit 0,96 MeV eine starke β-Strahlung, die eine zu große Strahlenbelastung für den Patienten bewirkt. Aus diesem Grund sind andere Substanzen dem ^{198}Au Kolloid vorzuziehen.

$Na^{51}CrO_4$ hat wie alle anderen getesteten Substanzen außer ^{198}Au Kolloid fast nur γ-Strahlung. Allerdings ist die Strahlenausbeute mit 9 % so gering, daß trotz einer niedrigen Resorptionsquote von 0,097 % die Strahlenbelastung nicht zu vernachlässigen ist. Daher scheint $Na^{51}CrO_4$ als Tracer bei der Messung der Magenentleerungszeit einer radiomarkierten Standardmahlzeit nicht optimal geeignet zu sein.

Mit 0,108 % liegt der resorbierte Anteil des gegebenen **^{99}Tc Schwefelkolloid** nur knapp über dem des $Na^{51}CrO_4$, aber mit 90 % ist die Strahlenausbeute signifikant höher als die des $Na^{51}CrO_4$. Das erlaubt, die Tracer-Dosis herabzusetzen und ergibt somit eine niedrigere Strahlenbelastung für den Patienten.

Ebenso verhält es sich beim **^{99m}TcHAM**. Jedoch liegt die Resorptionsquote des ^{99m}Tc HAM mit 0,364 % über der des ^{99m}Tc Schwefelkolloids. Dafür beträgt die in der Magenwand gemessene Aktivität nur 0,346 % im Vergleich zu 0,889 % beim ^{99m}Tc Schwefelkolloid.

^{113m}In-Eisenhydroxyd hat mit 0,004 % die geringste Resorptionsquote (neben ^{198}Au Kolloid). Diesem Vorteil, der zusammen mit der Strahlenausbeute von 64 % bei 0,39 MeV γ-Strahlung eine niedrige Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet, steht eine schwierigere klinische Anwendbarkeit gegenüber. Durch

die sehr kurze Halbwertzeit von 1,7 Stunden bedarf es einer zusätzlichen Fehlerrechnung.

Abschließend kann man sagen, daß sich von den von mir auf ihre enterale Resorption getesteten Substanzen ^{198}Au Kolloid, ^{99m}Tc-Pertechnetat, $Na^{51}CrO_4$, ^{113m}In-Eisenhydroxyd, ^{99m}Tc Schwefelkolloid und ^{99m}Tc HAM nur die drei letztgenannten als Tracer bei der Messung der Magenentleerung einer radiomarkierten Standardmahlzeit eignen, da sie die Kriterien der geringen enteralen Resorption, keiner Adhäsion an die Magenwand, der reinen γ-Strahlung und der großen Strahlenausbeute erfüllen.

Auf Grund der einfacheren klinische Anwendbarkeit sollte man dem ^{99m}Tc Schwefelkolloid und dem ^{99m}Tc HAM den Vorrang vor ^{113m}In-Eisenhydroxyd geben.

4. Zusammenfassung

Im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit als Tracer zur Messung der Magenentleerung einer Standardmahlzeit habe ich die enterale Resorption von $Na^{51}CrO_4$, ^{198}Au Kolloid, ^{113m}In-Eisenhydroxyd, ^{99m}Tc Schwefelkolloid, ^{99m}Tc HAM und ^{99m}Tc-Pertechnetat an Kollektiven von je 12 Ratten getestet.

Zu diesem Zweck wurde jedem Tier 2 ml der zu testenden Substanz oral mit einer Schlundsonde verabreicht. Nach 3 Stunden erfolgte die Tötung der Tiere und im Bohrloch die Messung der Radioaktivität in folgenden Organen: Magenwand, Mageninhalt, Dünndarm und Inhalt, Dickdarm und Inhalt, Leber, Lungen, Milz, Nieren, Schilddrüse und Blut aus dem Herzen.

Mit Ausnahme des ^{99m}Tc-Pertechnetats, das zu 16,96 % resorbiert wurde, lag die Resorptionsquote bei allen anderen Substanzen unter 1 %.

Für die Anwendung der Substanzen als Tracer zur Messung der Magenentleerung bei Menschen müssen außer der geringen enteralen Resorption auch noch folgende Bedingungen erfüllt sein: keine Adsorption an die Magenwand, reine γ-Strahlung, große Strahlenausbeute, möglichst einfache klinische Anwendbarkeit.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien sollten Pertechnetat wegen der hohen enteralen Resorption von 16,96 % und ^{198}Au Kolloid wegen der starken β-Strahlung von 0,96 MeV nicht angewendet werden. Auch $Na^{51}CrO_4$ scheint wegen der geringen Strahlenausbeute von 9 % nicht optimal geeignet zu sein. Dagegen erfüllen ^{113m}In-Eisenhydroxyd, ^{99m}Tc Schwefelkolloid und ^{99m}Tc HAM alle notwendigen Kriterien.

Allerdings sollte man auf Grund der einfacheren klinische Anwendbarkeit ^{99m}Tc Schwefelkolloid und ^{99m}Tc HAM dem ^{113m}In-Eisenhydroxyd vorziehen.

Literaturverzeichnis

1. Andrysek, O., Sětka, J., Georgi, P., Gütz, H.J., Altenbrunn, H.J., Berndt, H.: Passage of ^{198}Au through the small intestine. Čas. Lék. Ces. 106, 210 (1967)
2. Anthony, P.M. van Dam: The Gamma Camera in clinical evaluation of gastric emptying. Radiology 110, 155 (1974)
3. Brömster, D.: Gastric emptying rate in gastric and duodenal ulceration. Scand. J. Gastroent. 4, 193 (1969)
4. Brömster, D., Carlberger, G., Lundh, G.: Measurement of gastric emptying rate using ^{131}J-HSA. A methodological study in man. Scand. J. Gastroent. 3, 641 (1968)
5. Buckler, K.G.: Effects of gastric surgery upon gastic emptying in cases of peptic ulceration. Gut 8, 137 (1967)
6. Calderon, M., Sonnemaker, R.E., Hersh, Th., Burdine, J.A.: ^{99m}Tc Human-albumin-microspheres (HAM) for measuring the rate of gastric emptying. Radiology 110, 371 (1971)
7. Chaudhuri, T.K.: Use of ^{99m}Tc-DTPA for measuring gastric emptying time. Nucl.-Med. 15, 391 (1974)
8. Das, B.K., Lange, S.: Funktionsuntersuchungen des Magens mit ^{99m}Tc-Pertechnetat und der Szintillationskamera. Nucl.-Med. 12, 35 (1973)
9. Dragstedt, L.R.: A concept of the etiology of gastric and duodenal ulcer. Amer. J. Roentgenol. 75, 219 (1956)
10. Fenie, U., zum Winkel, K.: Nuklearmedizin – Szintigraphische Diagnostik, G. Thieme, Stuttgart 1969
11. Fridrich, R., Stalder, G.A., Locker, J., Heinis, P.: Zur Erweiterung der Magendiagnostik mit nuklearmedizinischen Verfahren. Dtsch. med. Wschr. 95, 2261 (1970)
12. Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1971)
13. Griffith, G.H., Owen, G.M., Kirkman, S., Shields, R.: Measurement of rate of gastric emptying using Chromium. Lancet 1, 1244 (1966)
14. Harper, P.V., Andros, G., Lathrop, K.: Preliminary observations in the use of six-hour ^{99m}Tc as a tracer in Biology and Medicine. Report to the Atomic Energy Comission 18, 76 (1962)

15. Heading, R.C., Tothill, P., Laidlaw, A.J., Shearman, D.J.C.: An evaluation of ^{113m}indium DTPA chelate in the measurement of gastric emptying by scintiscanning. Gut 12, 611 (1971)

16. Hunt, J.N., Spurell, W.R.: The pattern of emptying of the human stomach. J. Physiol. 113, 157 (1951)

17. Kelly, K.A.: Gastric motility and ulcer surgery. Surg. Clin. N. Amer. 51, 927 (1971)

18. Meves, M., Berger, H.G., Braun, D.: Die Messung der Magenentleerungszeit in der Chirurgie des Gastroduodenal-Ulcus. Chirurg. 45, 459 (1974)

19. Poulakos, L., Kent, Th.H.: Gastric emptying and small intestinal propulsion in fed and fasted rats. Gastroenterology 64, 962 (1973)

20. Purdon, R.A., Bass, P.: Gastric and intestinal transit in rats measured by a radioactive testmeal. Gastroenterology 64, 968 (1973)

21. de Salamanca, F.E.: Estudio de fisiologia gastrica. Archs. Med. exp. Anat. path. 12, 17 (1949)

Herrn Professor Dr. med. zum Winkel danke ich hiermit für die freundliche Überlassung des Themas und die Mühe bei der Durchsicht der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M. Meves für seine stets hilfsbereite Beratung und Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas.

Lebenslauf

Am 19. Juni 1950 wurde ich als erstes Kind des damaligen kaufmännischen Prokuristen Emmo v. Heimburg und seiner Frau Dr. med. Mathilde, geb. Schwartz-Arnyasy, in Braunschweig geboren.

1957 wurde ich in die Volksschule Bültenweg, Braunschweig, eingeschult und ab Ostern 1961 besuchte ich die Ricarda-Huch-Schule, neusprachliches Gymnasium für Mädchen. Vom Frühjahr 1965 bis Sommer 1966 besuchte ich die Deutsche Schule in Stockholm. Ab Sommer 1966 ging ich wieder auf die Ricarda-Huch-Schule in Braunschweig und legte dort im Mai 1969 die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1969/70 erhielt ich die Zulassung für Humanmedizin an der FU Berlin. Dort habe ich im September 1970 das Vorphysikum und im März 1972 das Physikum bestanden. Nach dem Sommersemester 1972 studierte ich zwei Semester an der Universität Wien. Zum Wintersemester 1973/74 kehrte ich an die FU Berlin zurück, wo ich im August 1975 das medizinische Staatsexamen bestand.